**脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用**

**1.项目名称**：脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用

**2.推荐单位：**长沙市中心医院

**3.推荐意见：**

脓毒症是常见的急危重症之一，具有发病率高和死亡率高的特点。针对脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术展开研究，本项目在国家自然科学基金、湖南省卫生健康委科研项目、湖南省中医药管理局科研项目的支持下，运用代谢组学、生物信息学、分子生物学等技术，结合流行病学调查、临床队列研究、基础机制研究，开展了系列探索并取得了创新性科研成果，包括：首次发现血小板聚集率是早期预测脓毒症患者临床结局的可量化指标，证实血小板是研究脓毒症患者体内线粒体功能的新型工具；聚焦脓毒症大数据分析和和机器学习开发脓毒症诊断与预后预测模型，证实了多个临床常见指标有助于脓毒症的预后预测，并推进了脓毒症早期诊断新型生物标志物肝素结合蛋白在临床的使用；针对脓毒症打击的重要靶器官心脏和肺，筛选关键分子通路；辨识新型中药小分子和传统中成药治疗脓毒症的有效成分和潜在靶点，根据获得的靶点预测其治疗脓毒症的信号通路及代谢机制，为脓毒症的治疗提供新的方向。目前已发表代表性论文12篇，10篇论文被SCI收录，论文总影响因子67.799，单篇最高影响因子28.2；总他引次数104次，单篇最大他引次数25次。科学成果为实现脓毒症的早期诊断和精准治疗提供了理论依据和技术支撑，具有重要的科学价值。项目成果在省内多家三甲医院推广应用，并多次在国际、国内权威学术会议交流，取得了同行的一致好评。

推荐该项目申报第二十一届湖南医学科技奖。

**4.项目简介：**

4.1研究内容（目的、方法、结果）：

目的：筛选脓毒症早期精准诊断和预后预测的标志物，研究脓毒症靶器官损伤机制并探索新的治疗靶点及方法。方法：运用代谢组学、生物信息学、分子生物学等技术，结合流行病学调查、临床队列研究、基础机制研究，针对脓毒症早期精准诊断和预后预测、靶器官损伤机制、新型干预药物的研发开展了系列研究。结果：血小板聚集率是早期预测脓毒症患者28天死亡的可量化指标，血小板线粒体功能与靶器官受损及不良临床结局密切相关；采用机器学习算法构建神经网络模型，用于预测脓毒症30天死亡率；证实临床常见指标如血磷、红细胞分布宽度、红细胞比容可预测脓毒症临床结局；联合联合快速序贯器官衰竭评分（qSOFA）和新型生物标志物-肝素结合蛋白（HBP）开发脓毒症死亡风险网络计算器；血红素氧合酶-1(HO-1)通过激活自噬抑制 NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NLRP3）炎症小体水平，减轻炎症反应并缓解脓毒症诱导的肺损伤；脓毒症心肌损伤（SIMI）大鼠人高迁移率族蛋白B1（HMGB-1）和组织因子（TF）的表达均明显高于对照组，HMGB-1通过促进炎症因子、巨噬细胞等炎症介质的释放，参与炎症反应、加重心肌损伤，内皮损伤导致TF释放，激活凝血通路引起微循环衰竭及心功能障碍；中药单体人参皂苷-Rg1通过ATP门控离子通道P2X嘌呤受体7(P2X7)激活Akt/GSK-3β通路，抑制脓毒症引起的线粒体损伤和心功能障碍；中成药血必净对脓毒症代谢物和代谢通路的影响，主要集中在葡萄糖代谢和氨基酸代谢相关通路，如半乳糖代谢途径和色氨酸代谢途径等；将人参加入五味消毒饮运用于脓毒症患者，可降低炎症因子水平，降低临床死亡率。

4.2科学创新点

（1）构建脓毒症早期预警与预后评估模型：首次发现血小板聚集率是早期预测脓毒症患者死亡的可量化指标，证实了血小板是研究脓毒症患者体内线粒体功能的新型工具，解决了临床研究中线粒体获取困难的问题；聚焦脓毒症大数据分析和和机器学习开发脓毒症诊断与预后预测模型，证实了多个临床常见指标有助于脓毒症的早期诊断，并推进了新型生物标志物肝素结合蛋白在临床的使用。

（2）探索脓毒症靶器官损伤新机制：针对脓毒症打击的重要靶器官心脏和肺，筛选出不同细胞死亡方式相关的关键分子通路并发现了潜在治疗靶点。

（3）研究脓毒症中成药及单体的干预机制及治疗效果：发现新型中药小分子人参皂苷-Rg1通过维持线粒体稳态减轻脓毒症导致的心肌损伤，创新性采用代谢组学的方法研究中成药血必净对脓毒症代谢物和代谢通路的影响，为进一步研究中医药治疗脓毒症的作用机制和药物靶点奠定了基础。

4.3科学价值：

本项目聚焦脓毒症，以临床问题为导向开展科学研究，以科学研究引领临床突破，在脓毒症早期精准诊断和预后预测、靶器官损伤机制、新型干预药物的研发等方面取得了系列成果。代表性论文中10篇论文被SCI收录，论文总影响因子67.799，单篇最高影响因子28.2；代表性论文先后被Journal of Hepatology（IF= 26.8）、Cell Death Discovery（IF = 7）、Biomedicine & Pharmacotherapy（IF = 6.9）等国际知名期刊引用，论文总他引次数104次，单篇最大他引次数25次。在该项目的支持下构建了脓毒症单病库以及生物样本库，科学成果为实现脓毒症的早期诊断和精准治疗提供了理论依据和技术支撑，具有重要的科学价值。

4.4社会效益：

项目成果在省内多家三甲医院（包括综合性医院和中医医院）推广应用，有助于早期发现脓毒症患者并预测其临床预后，减少了器官功能障碍的发生，提高了脓毒症患者救治成功率。研究成果多次在亚太国际急诊年会、中华医学会全国急诊年会、湖南省医学会急诊专业委员会学术年会等国际、国内权威学术会议交流和推广，并取得了同行的一致好评，培养了大量的相关专业人才，获得了良好的社会效益。

4.5经济效益：

脓毒症是最常见的急危重症之一,随着人口老龄化、各种并存慢性病发病率升高, 脓毒症的发病率和总死亡人数持续增加。脓毒症的治疗费用昂贵, 医疗资源消耗巨大，造成沉重的医疗负担。本项目成果有助于脓毒症的早期诊断和精准治疗，提升脓毒症的诊疗能力，合理配置医疗资源，降低医疗成本。

**5. 代表性论文目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文名称 | 刊名 | 年卷（期））页码 | 全部作者 | 第一作者（含共同） | 通讯作者（含共同） | 影响因子 | 他引次数 |
| 1 | Early predictive value of platelet function for clinical outcome in sepsis | Journal of Infection | 2022,84 (5):628-636 | Yan Cao , WenfengMa , Zhengyu Liu,Yanfang Pei,Yimin Zhu , FangChen , LianhongZou, Yu Jiang ,Xiehong Liu , JieHuang, WeiweiXiao, XiaotongHan | 曹彦 | 韩小彤,肖薇薇 | 28.2  | 13 |
| 2 | Ginsenoside-Rg1 attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction by modulating mitochondrial damage via the P2X7 receptor-mediated Akt/GSK-3β signaling pathway | Journal of Biochemical and Molecular Toxicology | 2022,36(1):e22885. | Zhengyu Liu,Hongwei Pan,Yixiong Zhang,Zhaofen Zheng,Weiwei Xiao,Xiuqin Hong, FangChen, Xiang Peng,Yanfang Pei,Jingjing Rong,Jin He, LianhongZou, Jia Wang,Jie Zhong,Xiaotong Han, YanCao | 刘征宇，潘宏伟 | 曹彦，韩小彤 | 3.6  | 25 |
| 3 | Early predicting 30-day mortality in sepsis in MIMIC-III by an artificial neural networks model | European Journal of Medical Research | 2022,27(1):294.  | Yingjie Su,Cuirong Guo,Shifang Zhou,Changluo Li,NingDing | 苏英杰，郭萃蓉，周世芳，李长罗 | 丁宁 | 4.2  | 2 |
| 4 | A non-linear positive relationship between serum phosphate and clinical outcomes in sepsis | Heliyon | 2022, 8(12):e12619.  | Yingjie Su,Liudang He, ZhaoZeng, Ning Ding | 郭萃蓉，苏英杰，赫留党，曾昭 | 丁宁 | 4.0  | 3 |
| 5 | Factors associated with in-hospital mortality in adult sepsis with Escherichia coli infection | BMC Infectious Diseases | 2022,22(1):197. | Kun Song, CuirongGuo , Zhao Zeng,Changluo Li,NingDing | 宋昆，郭萃蓉，曾昭 | 丁宁 | 3.7  | 5 |
| 6 | Red cell distribution width and in-hospital mortality in septic shock: A public database research | International Journal of Laboratory Hematology | 2022,44(5):861-867 | Qiong Ding,Yingjie Su,Changluo Li, NingDing | 丁琼，苏英杰，李长罗 | 丁宁 | 3.0  | 2 |
| 7 | Heparin-binding protein-enhanced quick SOFA score improves mortality prediction in sepsis patients | Frontiers in Medicine |  2022,9:926798. | Xiaotong Han,Qingli Dou, YiminZhu, Peng Ling,Yi-Hsuan Shen,Jiangping Liu,Zhongwei Zhang,Yucheng Zhou,Maiying Fan, Sih-Shiang Huang,Chien-Chang Lee | 韩小彤，窦清理 | 李建璋 | 3.9  | 1 |
| 8 |  HO-1/autophagic flux axis alleviated sepsis-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome | Cellular Signalling | 2022,100:110473. | Shutong Li, YuJiang HuafeiDeng, Shifan Yan,Huili Wen,Lianhong Zou，Xiehong Liu,Yanjuan Liu,Fang Chen | 李淑彤，蒋宇 | 刘艳娟，陈芳 | 4.8  | 7 |
| 9 | The expression changes and correlation analysis of high mobility group box-1 and tissue factor in the serum of rats with sepsis | European Review for Medical and Pharmacological Sciences  | 2019,23(4):1634-1640. | Fang Chen, YuJiang, Sulai.Liu, LianhongZou,Yan Cao,Yimin Zhu | 陈芳 | 祝益民 | 3.024  | 2 |
| 10 | GC/MS-based metabonomics approach reveals effects of Xuebijing injection in CLP induced septic rats | Biomedicine & Pharmacotherapy | 2019,117:109163. | Yu Jiang,Lianhong Zou,Sulai Liu ,Xiehong Liu ,FangChen, XiaoliangLiu, Yimin Zhu | 蒋宇 | 祝益民，刘晓亮 | 4.545  | 15 |
| 11 | 人参五味消毒饮灌肠对脓毒血症患者血清炎症因子及疗效的影响 | 《中医药导报》 |  2017年23卷2期 101-103页 | 丁宁 、曹彦 、黄达峰、刘小丽  | 丁宁  | 丁宁 | 1.72 | 13 |
| 12 | 肝素结合蛋白对脓毒症的预测价值 | 中华危重病急救医学 | 2021年33卷06期： 654-658 | 张重威、祝益民 、曹彦、樊麦英 、周玉成 、李想、曹才文 、韩小彤 | 张重威 | 韩小彤  | 3.11 | 16 |
|  |  |  | 合计 | 67.799 | 104 |

**6.知识产权证明目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 知识产权类别 | 知识产权具体名称 | 国家（地区） | 专利号 | 授权公告日 | 专利权人 | 全部发明人 |
| 1 | 实用新型专利 | 一种双腔中心静脉导管 | 中国 | ZL202223520457.4 | 2023年5月19日 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 曹彦 |
| 2 | 实用新型专利 | 肠内营养液调节装置 | 中国 | ZL202223524726.4 | 2023年6月9日 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 曹彦 |

**7.科研基金计划、基金目录**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 基金、计划类别 | 编号 | 项目名称 | 承担单位 | 负责人 | 执行时间 |
| 1 | 湖南省卫生健康委科研项目 | B2019066 | 脓毒症患者线粒体功能的变化与预后 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 曹彦 | 2019年1月—2022年3月 |
| 2 | 国家自然科学基金 | 81701959 | HO-1/自噬流反馈环路在脓毒症小鼠肺损伤中的作用和机制研究 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 蒋宇 | 2018年1月—2020年12月 |
| 3 | 湖南省中医药管理局科研项目 | 201863 | 青藤碱通过HO-1 介导的自噬调控LPS-巨噬细胞炎症模型的研  | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 蒋宇 | 2018年1月—2020年12月 |

**8.应用单位目录**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 应用单位名称 | 应用技术 | 应用的起止时间 | 应用单位联系人/电话 |
| 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用 | 2018.1.1-2022.12.31 | 曹彦/15116485862 |
| 长沙市中心医院 | 脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用 | 2018.1.1-2022.12.31 | 丁宁/18569036868 |
| 长沙市第一医院 | 脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用 | 2018.1.1-2022.12.31 | 刘萍/13755003736 |
| 湖南医药学院总医院 | 脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用 | 2019.1.1-2022.12.31 | 周建亮/18942052523 |
| 常德市第一中医院 | 脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用 | 2020.1.1-2022.12.31 | 童新勇/13787899877 |
| 郴州市中医医院 | 脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用 | 2020.1.1-2022.12.31 | 罗国华/13707359881 |
| 新田县中医医院 | 脓毒症靶器官损伤机制和精准诊治关键技术研究及应用 | 2020.1.1-2022.12.31 | 陈海兵/13874704649 |

**9.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 排序 | 姓名 | 职称 | 行政职务 | 工作单位 | 对本项目的贡献 |
| 1 | 曹彦 | 主任医师教授 | 急诊科副主任急诊二部主任 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 代表性论文1的独立第一作者，代表性论文2的共同通讯作者（排名第一），代表性论文9、11、12的共同作者，专利1和专利2的发明人，对本项目科技创新点有重要贡献。 |
| 2 | 丁宁 | 主任医师 | 急诊科副主任 | 长沙市中心医院 | 代表性论文3、4、5、6的通讯作者，代表性论文11的第一作者和通讯作者。 |
| 3 | 蒋宇 | 副研究员 | 无 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 代表性论文8、10的第一作者，代表性论文9的第二作者，代表性论文1的共同作者 |
| 4 |  肖薇薇 | 卫生管理正高 | 湖南省卫健委医学科技发展中心副主任 | 湖南省卫健委医学科技发展中心 | 代表性论文1的通讯作者，代表性论文2的共同作者 |
| 5 | 祝益民 | 主任医师教授 | 急救医学研究所所长 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 代表性论文9、10的通讯作者，代表性论文1的共同作者 |
| 6 | 韩小彤 | 主任医师教授 | 急诊科主任 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 代表性论文1、2的共同通讯，代表性论文7的第一作者，代表性论文12的通讯作者 |
| 7 | 刘征宇 | 主任医师 | 心血管流行病学教研室主任 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 代表性论文2的第一作者，代表性论文1的共同作者 |
| 8 | 陈芳 | 主任医师 | 急救医学研究所主任 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 代表性论文8的通讯作者，代表性论文9的第一作者，代表性论文1的共同作者 |
| 9 | 苏英杰 | 主治医师 | 无 | 长沙市中心医院 | 代表性论文3，4，6共同第一作者 |
| 10 | 刘艳娟 | 助理研究员 | 无 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 代表性论文8的共同通讯作者 |
| 11 | 刘晓亮 | 副主任医师 | 无 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 代表性论文10的共同通讯作者 |

**10. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的献贡**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 排序 | 单位名称 | 对本项目的贡献 |
| 1 | 湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院） | 本单位全力支持项目申请和实施的各个环节，参与项目经费的申请和使用管理，为该项目完成提供所需的场地、平台和良好的实验条件，保证了项目的顺利实施。在项目成果推广方面进行了大力的支持和指导。项目中所有重要科学发现本单位均有重要贡献。 |
| 2 | 长沙市中心医院 | 本单位为该项目的完成提供了充足的硬件支持和良好的平台，为项目实施提供了所需的实验设备和实验场地，为项目的顺利开展提供了有利保障。对项目中重要科学发现1和3有较大贡献。 |